

**PSEUDOGRAVIDITÄT
und
COLLUM-CARCINOM**

Gudrun Lahr

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Universitätsfrauenklinik
der Universität München

Direktor (Vorstand): Professor Dr. J. Zander

PSEUDO GRAVIDITÄT
und
COLLUM - CARCINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Gudrun Lahr

aus

Ingolstadt

1975

Berichterstatter: Professor Dr. med. J. Ries
Mitberichterstatter: Professor Dr. med. J. Zander
Dekan: Professor Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1975



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung
2. Soziologie und Soziologie
- 3.1 Wirkung auf die Individuen
- 3.2 Wirkung auf die Gruppe
- 3.3 Wirkung in der Lebenswirklichkeit
4. **Meinen Eltern** von Sozialer
und Soziologie
5. Einflüsse und Wirkung
6. Methodik und Statistik
- 7.1 Einführung
- 7.2 Statistische Methoden
- 8.1 Soziale Therapie
9. Statistik
10. Einflüsse der Soziologie
11. Statistik

GLIEDERUNG

1. Einleitung
2. Östrogene und Gestagene
 - 2.1 Wirkung auf das Endometrium
 - 2.2 Wirkung auf die Zervix
 - 2.3 Wirkung in der Schwangerschaft
3. Wirkungsmechanismus am Beispiel der Östrogene
4. Strahlenwirkung auf Gewebe
5. Methodik und Material
 - 5.1 Radiumtherapie
 - 5.2 Röntgenbestrahlung
 - 5.3 Hormonelle Therapie
6. Tabellen
7. Diskussion der Ergebnisse
8. Zusammenfassung

1. Mitte der 50er Jahre versuchten mehrere Wissenschaftler neue Wege zu finden in der Behandlung strahlenrefraktärer Tumoren, insbesondere des Collum-Carzinoms. Als Ausweg bot sich einerseits im Anschluß an eine erfolglose Bestrahlung die Radikaloperation an, maximal in Form der Eviszeration (Brunschwig), andererseits eine radikale Erhöhung der Strahlendosis in einer Langzeitbestrahlungsserie. Beide Verfahren waren jedoch höchst unbefriedigend durch die oft unvermeidbaren Schäden an Blase und Rectum. Außerdem litt die Radikalität der Operation häufig an den strahlenbedingten Gewebsveränderungen wie Gefäßsklerose und Bindegewebsschrumpfung, so daß oft sekundäre Fistelbildungen auftraten.
- 1.1 Wimhöfer (17) versuchte nun die Wiederherstellung eines differenzierten Bindegewebes mit guter Vaskularisation durch hohe prä- und postoperative Östrogengaben. Er verwandte das synthetische Cyren B, das in der Leber langsamer inaktiviert wird als die natürlichen Östrogene. Die Ergebnisse dieser Kombinations-therapie von Operation und Hormonen sprachen - verglichen mit anderen Methoden - für die von Wimhöfer empfohlene Therapie. Auch die alleinige Bestrahlung führte unter gleichzeitiger Östrogenzufuhr zu einem günstigeren Effekt, den man vorwiegend in einer Reaktivierung des strahlengeschädigten Gewebes sah.
- 1.2 Ein auffallend langsames Wachstum manifester Collum-Carzinome während der Schwangerschaft wurde von Mayer (12) 1921 und von Huber und Besserer (7) 1952 beschrieben. Kistner (11) und Mitarbeiter fiel die besonders hohe Heilungsquote von Collum - Carzinomen

in den ersten Schwangerschaftswochen auf, die sich unabhängig von der jeweiligen Behandlungsmethode einstellte.

- 1.3 Seit längerer Zeit ist bekannt, daß sauerstoffreiches Gewebe eine höhere Strahlensensibilität zeigt als sauerstoffarmes. Schwarz (14) machte 1909 die Entdeckung, daß Strahlenschäden der Haut wesentlich seltener auftraten, wenn sie während der Exposition in den Zustand der Kompressionsischämie versetzt wurde. Im umgekehrten Fall versuchten Goldfeder und Clarke (4) 1959 durch Sauerstoffüberdruckbeatmung eine Sauerstoffsättigung im Gewebe zu erzielen und somit die Strahlenempfindlichkeit zu steigern.
- 1.4 Eine bessere Durchblutung des Uterus' wollte Ries (10) auf hormoneller Basis herstellen. Er griff den Vorschlag Wimhöfers, während der Radiatio Östrogene zu verabreichen, wieder auf und erweiterte diese Therapie durch zusätzliche Gestagengaben. Durch die damit erzielte Pseudogravidität versprach man sich analog einer echten Schwangerschaft eine stärkere Durchblutung und Durchsaftung des Uterus' wie auch des übrigen Gewebes. Das größere Sauerstoffangebot sollte eine erhöhte Strahlensensibilität der Karzinomzellen erbringen.

In einer alternierenden Untersuchungsreihe von Mai 1964 bis Mai 1965 verabreichten Ries und Kaiser (10) von insgesamt 325 stationären Patientinnen der 1. Universitätsfrauenklinik München 140 Frauen zusätzlich zur Strahlentherapie das Hormon SH 812, während 185 Frauen einer alleinigen Bestrahlung unterzogen wurden und als Vergleichsgruppe dienten. Ursprünglich waren

auch noch 45 ambulante Frauen in die Untersuchung mit einbezogen und mit Hormonen behandelt worden. Wegen der ungenügenden Vergleichsbedingungen wurden diese Frauen wieder aus der Betrachtung ausgeklammert. Somit erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl.

Bei dem Hormon SH 812 handelt es sich um ein Kombinationspräparat, bestehend aus 17 α -Hydroxy-19 norprogesteron-17-capronat und Östradiol-valerianat.

In einer 1968 erschienenen Untersuchung wird über den Krankheitsverlauf bzw. Frühreaktionen auf die Bestrahlung nach Ablauf eines Jahres berichtet. Diese Arbeit soll Aufschluß geben über das weitere Schicksal der Patientinnen nach fünf Jahren im Hinblick auf Mortalität, Rezidive, Metastasen und Strahlenreaktionen.

2. ÖSTROGENE UND GESTAGENE

Allgemeinwirkung:

Die weiblichen Sexualhormone nehmen auf den gesamten Organismus der Frau Einfluß. Ihre Hauptwirkung jedoch üben sie auf die weiblichen Geschlechtsorgane aus. Am Uterus wirken die Sexualsteroid synergistisch, solange ein physiologisches Mengenverhältnis gewahrt bleibt. Erst wenn bereits unter dem Einfluß des Follikelhormons das Schleimhautwachstum eingesetzt hat, können auch die Gestagene ihre Wirkung auf das Endometrium entfalten, nämlich die sekretorische Schleimhautumwandlung (permissive Wirkung). Andererseits hemmen Gestagene den proliferativen Effekt der Östrogene (kompetitive Wirkung).

2.1 Wirkung auf das Endometrium:

- 2.1.1 Etwa vom 5. Zyklustag an epithelialisiert sich das mit Fibrin belegte Wundbett des Endometriums. Der beginnende Wiederaufbau der Schleimhaut erfolgt unter Einwirkung der Östrogene, die von dem neu heranreifenden Follikel sezerniert werden. Aus der während der Menstruation unverändert bleibenden Basalschicht erwachsen neue DrüsenSchläuche, deren enge Lumina mit zunehmendem Längenwachstum allmählich weiter werden. Gegen Ende der Proliferationsphase beginnen sich die Drüsen zu schlängeln. Zahlreiche Mitosen lassen sich in Epithelien und Stroma nachweisen. Mit der Proliferation des Endometriums gehen Wachstum und Neubildung von Arterien einher. Unter Östrogeneinfluß werden die Gefäße maximal weit gestellt und gleichzeitig erhöht sich ihre Durchlässigkeit, so daß vermehrt Flüssigkeit und Nährstoffe in das Stroma gelangen. Das anfänglich faserreiche, engmaschige Stroma lockert sich

dadurch auf und wird saftreicher (Diczfalusy, 3). Im Tierexperiment am Kaninchen bewirken Östron und Östradiol in Dosen über 2 mg bereits 3 Minuten nach intravenöser und 10 bis 20 Minuten nach intramuskulärer Injektion am normal entwickelten Endometrium eine starke arterielle Hyperämie. Gleichzeitig tritt eine hohe O_2 -Sättigung des Blutes auf (Burger et al., (1)).

- 2.1.2 Mit Einsetzen der Gelbkörperhormonwirkung verringert sich die Mitosenzahl in den Epithelien und im Stroma. Dafür steigt die Phosphataseaktivität an und die Drüsen nehmen ihre sekretorische Tätigkeit auf. Bei beginnender Sekretionsphase erkennt man unter dem Mikroskop in den basalen Schichten der Drüsenepithelien reichlich Glykogen. Nach einigen Tagen zeigt sich das Glykogen in den apikalen Drüsenteilen und schließlich erscheint es in den Lumina. Die Stromazellen vergrößern sich. Sie werden cytoplasmareicher und nehmen an Wassergehalt zu. Durch das Stromawachstum werden die Drüsenschläuche vielfach eingedrückt und nehmen die für die Sekretionsphase charakteristische Sägeblattform an. Typisch ist auch die Ausbildung der Spiralarterien. Sie entstehen dadurch, daß die unter Östrogeneinwirkung sich bildenden Gefäße rascher zur Oberfläche hin wachsen, als sich das Endometrium verdickt. Nach ca. 14 Tagen treten im Stroma Riesenzellen auf, die reichlich Glykogen enthalten und sich größtenteils zu den Deziduaellen entwickeln.
- Wird nun die Progesteronwirkung unterbrochen, wie es normalerweise im weiblichen Zyklus nach 14 Tagen der Fall ist, kommt es zur Blutung und Abstoßung der Schleimhaut bis auf die Basalis.

2.2 Wirkung auf die Zervix

2.2.1 Zur Zeit der Ovulation steht der Muttermund weit und die Zervix sondert dünnflüssigen Schleim ab. Damit sind für die Durchgängigkeit der Spermien günstige Bedingungen geschaffen. Dieses Sekret ist dadurch gekennzeichnet, daß es sich fadenförmig ausziehen läßt (Spinnbarkeit) und außerdem, daß es ähnlich einem Farnkraut auskristallisiert, wenn man den Schleim auf dem Objektträger eintrocknen läßt.

2.2.2 Mit beginnender Dominanz des Corpus-Luteum-Hormons wird der Sekretfluß gehemmt, die Viskosität des Zervixschleimes nimmt zu und damit wird er undurchlässig für Spermien. Das Farnkrautphänomen läßt sich nicht mehr auslösen. Muttermund und Zervikalkanal verengen sich.

2.3 Wirkung in der Schwangerschaft

2.3.1 Unter anhaltendem Östrogen-Gestagenspiegel unterbleibt die menstruelle Abstoßung der Functionalis. Die sekretorisch umgewandelten Drüsen sezernieren verstärkt. Die Schleimhaut wird besonders gut durchblutet. Aus den Stromazellen bilden sich die polygonalen und zytoplasmareichen Deziduazellen. Diese Vorgänge dienen alle der Nidation des Eies.

2.3.2 Auf den Uterusmuskel wirken beide Hormone wachstumsstimulierend. Bereits in den ersten Schwangerschaftswochen läßt sich der Uterus vergrößert tasten. Durch mitotische Teilung vermehrt sich die Anzahl der Muskelfasern. Neben dieser Hyperplasie kommt es auch zu einer Hypertrophie der einzelnen Muskelfibrillen. Im gleichen Ausmaß wie die Muskulatur wachsen die Gefäße mit. Durch Auflockerung der Zwischenzellräume und durch Flüssigkeitseinlagerung verliert der Uterus seine Derbheit.

- 2.3.3 Den kontraktionshemmenden Effekt auf die Muskulatur schreibt man den Gestagenen zu. Der Wiener Gynäkologe H. Knaus konnte am Kaninchen beweisen, daß Progesteron die Empfindlichkeit des Uterusmuskels für Oxytozin aufhebt. Nach Csapo (2) kommt dies dadurch zustande, daß die Ausbreitung der Kontraktionswelle entlang dem Muskelmantel verhindert wird.

3. WIRKUNGSMECHANISMUS AM BEISPIEL DER ÖSTROGENE

Die Versuche, die Aufschluß brachten über die Wirkungsweise von Hormonen, basierten alle auf demselben Prinzip: Nach Exstirpation einer Drüse als vermutlicher Hormonbildner wurden die Ausfallerscheinungen studiert und es wurde versucht, sie durch Implantation des gleichen Organs oder durch Injektion des Drüsenextraktes zu beheben.

- 3.1 1958 injizierten E. V. Jensen und H. I. Jacobson (8) radioaktiv markiertes Östradiol in physiologischen Dosen infantilen und ovariectomierten Ratten. Dies führte zu einer Akkumulation und Retention von Radioaktivität in den Erfolgsorganen Uterus, Vagina und Hypophysenvorderlappen, während der Gehalt an radioaktiven Verbindungen in der Leber, in Nieren, Ileum, Knochen, Lunge, Großhirn und quergestreiftem Muskel der Konzentration im Blut parallel verlief. Die Erfolgsorgane enthielten als einzige, nicht kovalent gebundene, radioaktive Substanz in allen Zeitpunkten nach der Injektion unverändertes Östradiol. (Vgl.: Jungblut: Wirkungsmechanismus der Hormone, (9)). Die unterschiedliche Verteilung des Östradiols in den verschiedenen Organen führte zu der Überlegung, daß in bestimmten Geweben "Rezeptoren" für die Hormone existieren. Nach Jungblut hat man sich den Rezeptor

als besonders hohe Affinität zu dem jeweiligen Hormon vorzustellen.

3.2 Die intrazelluläre Verteilung von Östradiol läßt Rückschlüsse auf die Lokalisation des Rezeptors zu. Jungblut und Mitarbeiter (9) erzielten eine Fraktionierung von Zellelementen durch differentielles Zentrifugieren und durch die Audiographie. Dabei hat sich als prinzipieller Bindungsort für Östradiol in allen untersuchten Erfolgsorganen der Zellkern herausgestellt.

3.3 Tausk (15) schreibt über den Wirkungsmechanismus des Östradiols: "Nach neuesten Untersuchungen wird das Östradiol im Zytoplasma an ein spezifisches Rezeptoreiweiß gebunden und mit diesem an den Kern herangebracht. Innerhalb des Kernes wird es dann an ein zweites, nur im Kern vorhandenes Rezeptoreiweiß gebunden. Es wird vermutet, daß der primäre Effekt in einer erhöhten Produktion von M - RNS,* die durch Aktivierung einer RNS-Polymerase zustande kommt, besteht. "

4. STRAHLENWIRKUNG AUF GEWEBE (nach Hambsch/Klugmann (5))

Das Primärereignis jeder Strahleneinwirkung ist die Jonisation chemischer Strukturen. Man unterscheidet direkte und indirekte Strahlenwirkung.

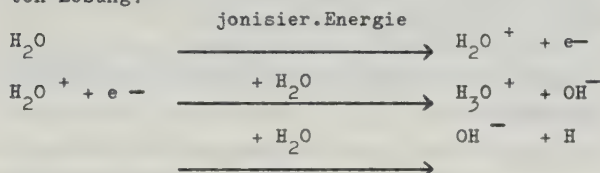
4.1 direkte Strahlenwirkung

Wichtige chemische Verbindungen, wie Enzyme oder Nukleinsäuren, die in allen Zellen eine Schlüsselstellung innehaben, werden jonisiert. Dies führt zur Oxydation dieser Stoffe in Persäuren, Aminosäuren, biogene Amine oder Alkohole und damit zum Verlust ihrer Bedeutung für die Zelle.

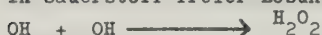
* M - RNS: Matrizen - RNS.

4.2 indirekte Strahlenwirkung

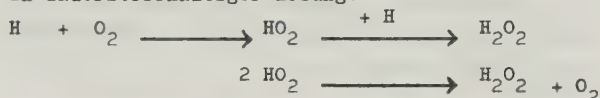
Die primäre Jonisation tritt an dem wesentlichsten biologischen Lösungsmittel, nämlich dem Wasser, ein. Durch Absorption der Strahlenenergie werden die Wassermoleküle jonisiert, zerfallen zu chemisch aggressiven Radikalen und bilden Wasserstoffperoxyd. Wichtig für die Ausbeute an Wasserstoffperoxyd ist neben der Jonisationsdichte der Sauerstoffgehalt der bestrahlten Lösung.



in sauerstoff-freier Lösung:



in sauerstoffhaltiger Lösung:



Sekundär kommt es durch Reaktion der gebildeten aggressiven Radikale mit organisch-chemischen Verbindungen mit Schlüsselstellung zu den gewünschten Effekten. Als Kriterien für die Strahlenwirksamkeit gelten Mutationsrate, Störungen der Zellteilung und Zelltod.

4.3.1 Im Einzelnen treten folgende Veränderungen auf:

Nukleinsäuren: Durch Brüche der Makromoleküle, durch intra- und intermolekulare Vernetzungen kommt es zu Störungen der Reduplizierbarkeit von genetischem Material.

4.3.2 Chromosomen: Mutationen, Chromosomenbrüche und Trans-

lokationen von Genen verändern die genetische Information der Zellen. Durch Verkettungsreaktionen an den DNS-Molekülen entgleist der Ploidiegehalt der Zellen. So entstehen neben haploiden auch polyploide Zellen, die nicht mehr lebensfähig sind. Folge dieser Chromosomenbeeinflussung ist einmal ein sofortiges Absterben der Zellen, man spricht dann von Letalmutation, oder aber ein so gravierender Eingriff in die Stoffwechselleistungen, daß die Zellen sekundär zugrunde gehen.

4.3.3 Enzyme: Sie werden in ihrer Aktivität entscheidend gemindert.

4.3.4 Mitosen: Es tritt eine Hemmung und Verzögerung von Mitosen ein, die hauptsächlich auf dem gestörten Nukleinsäurestoffwechsel beruht.

4.3.5 Zellmembran: Die wichtigste Funktion der Membran, als Ionenbarriere zu wirken, wird außer Kraft gesetzt. Dies führt zu einer negativen Beeinflussung des Energiestoffwechsels.

4.4 Die Auswirkung auf die einzelnen Zellbestandteile ist nicht in allen Phasen des zellulären Generationszyklusses gleich ausgeprägt. So treten in der DNS-Synthesephase doppelt so viele Chromosomenaberrationen auf als in den Zellen, die in der präsynthetischen Ruhephase bestrahlt werden. In Bezug auf radiogene Mitosehemmung erweisen sich Zellen in der prämitotischen Phase als besonders verletzlich. (Handb. d. medizin. Radiologie, II (6)).

4.5 Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Gewebszellen mit wachsendem Differenzierungsgrad auch empfindlicher auf Strahlen reagieren. Außerdem spielt die

Sauerstoffkonzentration und der Wassergehalt des Gewebes für die Strahlensensibilität eine wichtige Rolle.

5. METHODIK UND MATERIAL

- 5.1 Alle Patientinnen wurden einer kombinierten Radium-Röntgentherapie unterzogen. Man verabreichte in der Regel drei Radiumeinlagen à 24 Stunden in 14-tägigem Abstand, sog. "fraktionierte Radiumbestrahlung". Das Radium befand sich als Sulfatsalz in Platin - Iridiumröhrchen (= Radiumzellen) gasdicht eingeschmolzen und lieferte in erster Linie Gammastrahlen. Mit diesen Radiumzellen füllte man einen Radiumträger, in seiner gebräuchlichsten Form als Portioplatte, die mit einem intrauterinen Längsfilter verschraubt war.
- Portioplatte und Intrauterinstift waren durchschnittlich mit je 30 bis 40 mg el Radium beschickt.
- Um den Tumor je nach seinen anatomischen Verhältnissen am besten angehen zu können, standen Radiumträger auch in abgeänderter Form zur Verfügung, wie beispielsweise der Kraterkegel, wenn die Portio bereits weitgehend vom Carcinom zerstört war. Bei vorwiegend vaginalem Tumorbefall legte man ein Hartgummirohr ein, dessen zentraler Kanal mit Radium beschickt wurde. Für kleine, scharf umschriebene Infiltrate benützte man Radiumnadeln, mit denen man den Tumor gleichmäßig durchsetzte, sog. "spickte". (Vgl. Ries, Breitner (13)).
- Die bei der intrauterinen und vaginalen Radiumeinlage meistgefährdeten Organe, nämlich Blase und Rectum, versuchte man durch eine starke und genau plazierte Tampnade möglichst wenig mit Strahlen zu belasten.

Mit dem Radium-Momentandosimeter wurde im Anschluß an jede Einlage die Gamma - r - Dosis in Blase und Rectum gemessen.

5.2 Gleichzeitig mit der Radiumbehandlung wurde eine perkutane Röntgenbestrahlung eingeleitet, um parametranne und Beckenlymphknoteninfiltrate angehen zu können. Die Röntgentherapie erfolgte auf zwei abdominale und zwei dorsale Felder mit dem 10 x 15 cm Tubus bei ca. 200 KV Röhrenspannung, 16 mA Röhrenstrom und einem Fokus - Hautabstand von 50 cm. Pro Tag wurden auf je ein abdominales und dorsales rechtes bzw. linkes Feld à 250 r / Oberfläche gegeben. Man versuchte eine parametrane Tiefendosis zu erzielen, die zusammen mit der Radiumdosis etwa 3000 r an der Beckenwand ausmachte.

5.3 Diese kombinierte Radium-/Röntgentherapie wandte man bei allen 325 Patientinnen an. 140 von ihnen versetzte man außerdem in einen pseudograviden Zustand, um zu ergründen, ob dadurch mit einer erhöhten Strahlensensibilität zu rechnen ist. Eine Scheinschwangerschaft führte man durch Gabe derjenigen Hormone herbei, die bei jeder physiologischen Gravidität vom menschlichen Körper vermehrt produziert werden und die Erhaltung der Frucht überhaupt erst ermöglichen, nämlich Östrogene und Gestagene.

5.3.1 Die wichtigsten beim Menschen vorkommenden Östrogene sind Östradiol, Östriol und Östron. Chemisch handelt es sich um Steroide mit einem aromatischen Ring. In geringen Mengen entstehen sie durch Umsetzung aus anderen Steroiden, wie z.B. Testosteron. Ansonsten werden sie vom Ovar, der Plazenta, dem Testis und der Nebenniere sezerniert. Östrogene zirkulieren im Plasma

an ein Transporteiweiß gebunden. In der Leber werden sie an Glukuron - oder Schwefelsäure gekoppelt und in dieser Form durch die Niere ausgeschieden. Östrogene üben auf ihre Erfolgsorgane einen wachstumsstimulierenden Effekt aus. Unter Östrogenem Einfluß bilden sich die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale aus, baut sich postmenstruell eine neue Uterusschleimhaut auf (Proliferationsphase) und verzwanzigfacht sich das Uterusgewicht während der Schwangerschaft.

- 5.3.2 Gestagene sind in ihrer Wirkung von der Anwesenheit der Östrogene abhängig. Wie der Name Gestagen schon besagt, dient es der Entstehung und auch der Erhaltung einer Schwangerschaft. In der zweiten Zyklushälfte transformiert sich infolge der Gestageneinwirkung das proliferierte Endometrium in ein sekretorisches und bereitet so die Implantation des befruchteten Eies vor. Im Falle einer Befruchtung schützen Gestagene die Schwangerschaft durch Veränderung des Zervixschleims, durch Hemmung der Kontraktionen des Myometriums und durch Verhinderung weiterer Ovulationen. Progesteron wird hauptsächlich vom Corpus luteum und der Plazenta sezerniert, in kleinen Mengen auch von der Nebenniere und dem Ovar vor Ausbildung des Gelbkörpers. Weitere natürliche Gestagene sind neben dem Progesteron 17 α -Hydroxyprogesteron und Progesterol. Wie die Östrogene sind auch die Gestagene im Serum an ein Transporteiweiß gebunden. Der chemische Aufbau entspricht ebenfalls den Steroiden. In der Leber werden sie in die inaktivierte Verbindung Pregnandiol übergeführt, die an Glukuronsäure gekoppelt im Harn ausgeschieden wird.

5-3-3

Östrogene und Gestagene wurden den Probandinnen in Form des Präparates SH 812 zugeführt. Dieses setzt sich zusammen aus 17 -Hydroxy-19-norprogesteron-17-capronat und Östradiol-valerianat. Beide Substanzen besitzen Depotwirkung. Um einen pseudograviden Zustand über einen längeren Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten, war nach ca. zwei bis drei Wochen eine Konzentrationssteigerung nötig.

6. TABELLENÜBERSICHT:

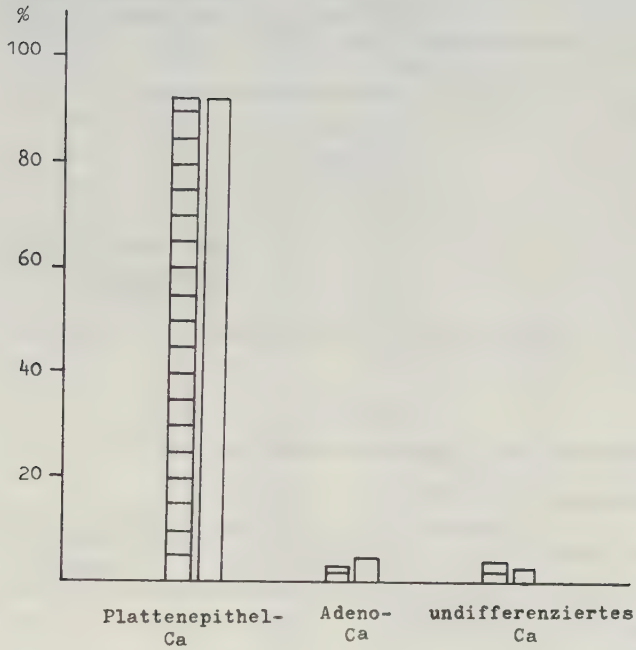
- Tabelle 1 : Überlebensrate nach 5 Jahren
2 : Histologische Verteilung der Karzinome
3 : Stadieneinteilung
4 : Überlebensrate nach 5 Jahren innerhalb
der Stadien I bis IV
5 : Todesursachen
6 : Rezidive bzw. ungenügende Rückbildung
a) Übersicht
b) innerhalb der Stadien I bis IV
c) Lokalisation der Rezidive
d) Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiv.
e) Überlebensrate nach Rezidiven
7 : Strahlenspät Schäden
8 : Tumorbedingte Spät Schäden
9 : Metastasen
10 : Lokalisation der Metastasen

Tabelle 1
Überlebensrate nach 5 Jahren

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Gesamtzahl:	140	185
Überlebt:	75 = 53,9%	109 = 59,9%
Gestorben:	64	73
Unbekannter Verlauf:	1	2

Tabelle 2
Histologische Verteilung der Karzinome

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Plattenepithel-Ca	129 = 92,1%	170 = 92,4%
Adeno-Ca	5 = 3,6%	9 = 4,9%
Undifferenziertes Ca	6 = 4,3%	5 = 2,7%
Sarkom	-	1



Hormonbehandelte Frauen

Vergleichskollektiv

Histologische Verteilung der Karzinome (in %)

Tabelle 3

Stadieneinteilung (aus Arbeit von Seidl)

		Hormonbehandelte Frauen		Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung	
		Zahl	%	Zahl	%
Collum	I	14	10,0	35	18,9
	II	50	35,5	59	31,9
	III	72	51,1	83	44,8
	IV	4	2,8	6	3,2
				nach Total-Op. ohne nähere Angabe über das Stadium	
				2	1,1

Tabelle 4

Überlebensrate nach 5 Jahren innerhalb der Stadien I bis IV

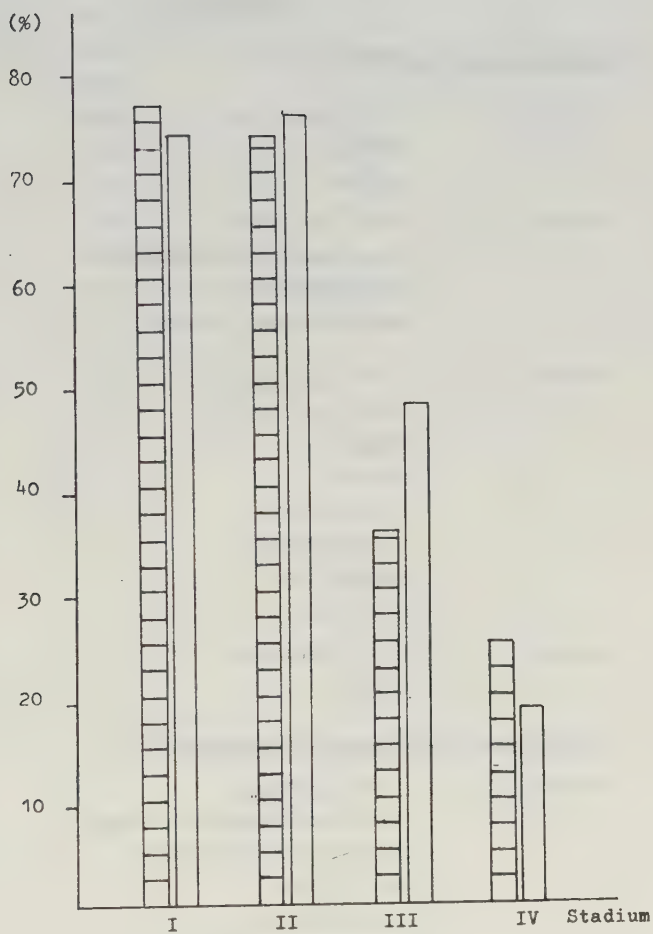
a) Hormonbehandelte Frauen

		überlebt		gestorben		am Ca gestorben	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Collum	I*	10	76,9	3		1	7,7
Collum	II	37	74	13		5	10
Collum	III	26	36,1	46		31	43,1
Collum	IV	1	25	2		1	25

b) Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung

		überlebt		gestorben		am Ca gestorben	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Collum	I	26	74,3	9		3	8,5
Collum	II	45	76,3	14		6	10,2
Collum	III	40	48,2	43		31	37,3
Collum	IV	1	18,9	5		5	83,4

* Der Verlauf eines Collum I-Falles fehlt.



Hormonbehandelte Patientinnen

Vergleichskollektiv ohne Hormon

Anzahl der überlebenden Patienten (in %)
innerhalb der Stadien I - IV

Tabelle 5

Todesursachen

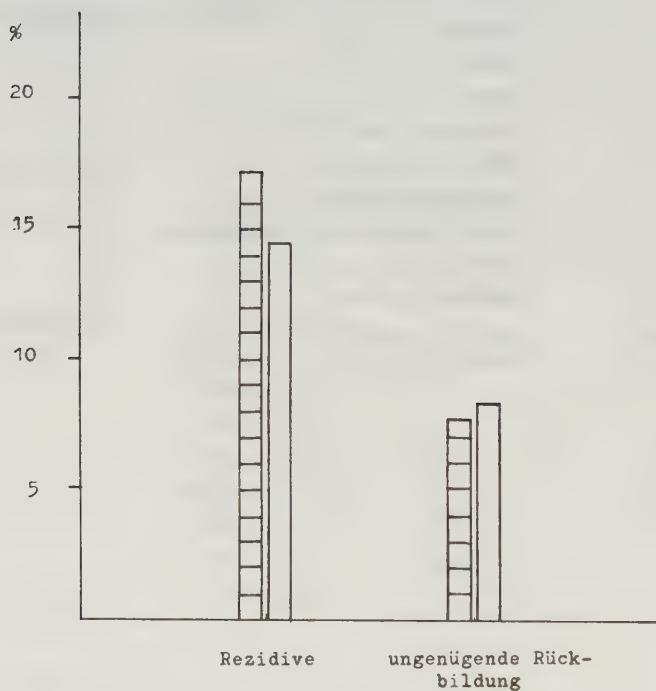
a) Hormonbehandelte Frauen

Stadium I:	am Ca gestorben:	1
	Urämie:	1
	unklare Ursache:	1
Stadium II:	am Ca gestorben:	5
	Herz- und Kreislaufversagen	5
	Hypernephrom:	1
	Apoplektischer Insult:	1
Stadium III:	am Ca gestorben:	31
	Herz- und Kreislaufversagen:	8
	Urämie:	1
	Ileus:	2
	Mamma - Ca:	1
	Gallengangs-Ca:	1
	Rectum - Ca:	1
	Leberkoma:	1
Stadium IV:	am Ca gestorben:	1
	Urämie	1

b) Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung

Stadium I:	am Ca gestorben:	3
	Herz- und Kreislaufversagen:	1
	Apoplektischer Insult:	1
	Magen - Ca:	1
	Lungenembolie:	1
	Intestinalblutungen:	1
	Verkehrsunfall:	1
Stadium II:	am Ca gestorben:	6
	Herz- und Kreislaufversagen:	4
	Intestinalblutungen:	1
	Verkehrsunfall:	1
	Leberzirrhose	2

Stadium III:	am Ca gestorben:	31
	Herz- und Kreislaufversagen:	2
	Urämie:	1
	Mamma - Ca:	1
	Colon - Ca:	2
	Bronchus - Ca:	1
	Magen - Ca:	1
	Arteriosklerose:	1
	akute Ösophagusvarizenblutung:	1
	Diabetes	1
	unklare Ursache:	1
Stadium IV:	am Ca gestorben:	5



Hormonbehandelte Frauen

Vergleichskollektiv ohne Hormon

Häufigkeit der Rezidive bzw. ungenügenden Rück-
bildung (in %)

Tabelle 6

REZIDIVE BZW. UNGENÜGENDE RÜCKBILDUNG

a) Übersicht

	Hormonbehandelte Frauen		Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung	
	Zahl	%	Zahl	%
Rezidive:	24	= 17,2	26	= 14,3
ungenügende Rückbildung:	11	= 7,9	15	= 8,3

b) innerhalb der Stadien I bis IV

	Hormonbehandelte Frauen		Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung	
	REZIDIVE Zahl	UNGENÜG. RÜCKB. Zahl	REZIDIVE Zahl	UNGENÜG. RÜ. Zahl
Stadium I:	2	-	4	1
Stadium II:	2	3	8	2
Stadium III:	19	8	14	11
Stadium IV:	1	-	-	1

c) Lokalisation der Rezidive

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Collum:	1	3
Parametrien:	23	17
Beckenwand:	6	7
Spina:	-	3
Vagina:	7	5

d) Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven:

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
weniger als ein Jahr:	2	2
nach einem Jahr:	2	5
nach 2 Jahren:	-	8
nach 3 Jahren:	-	6
nach 4 Jahren:	1	5

e) Überlebensrate nach Rezidiven:

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Rezidivfälle insgesamt:	24	26
überlebt:	5	8
an Ca gestorben:	19	16
an sonstiger Ursache gestorben:	-	2

STRAHLENSCHÄDEN

Durch die Bestrahlung hervorgerufene Spätreaktionen können auftreten an der Haut, an Blasen- und Rectumwand, im Beckenzellgewebe und am Knochen. Primär handelt es sich immer um Strahlenreaktionen, die in Strahlenfolgezustände übergehen können. Von Strahlenschäden spricht man erst dann, wenn die Gewebsveränderungen irreparabel und krank machend geworden sind.

Ein Strahlenfolgezustand kann jedoch jederzeit durch Hinzutreten einer weiteren Noxe zu einem Strahlenschaden werden. Solche Kombinationsschäden finden sich häufig als Ulcera an Blase und Rectum, wenn die strahlengeschädigte Schleimhaut bakteriell infiziert wird. Diese Ulcera erweisen sich oft als therapieresistent. Starke bindegewebige Schrumpfung und Sklerosierung der Parametrien hat öfters eine Einflußstauung zur Folge. Als irreparabler Strahlenschaden auf Grund der Parametrieninduration ist eine Ureterkompression mit nachfolgender Hydronephrose und Schrumpfniere anzusehen. Dabei wird die Anlegung einer Nierenfistel unumgänglich.

Im folgenden sind unter dem Oberbegriff "Strahlenspätschäden" alle möglichen Strahlenreaktionen,- folgezustände und -schäden zusammengefasst.

Tabelle 7

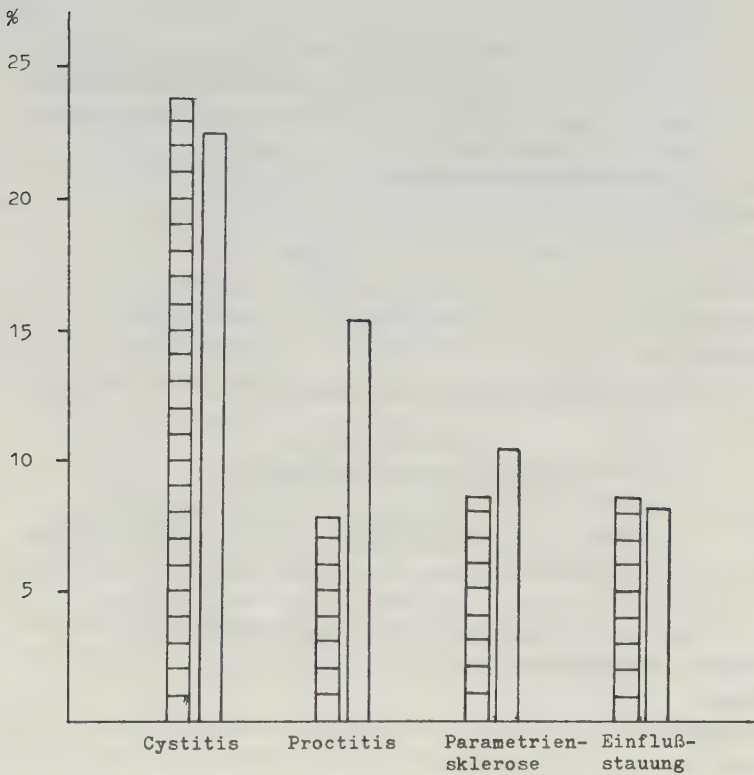
STRAHLENSPÄTSCHÄDEN

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Cystitis	33	41
Proctitis	11	28
Parametriensklerose	12	19
Einflußstauung	8	10
Hautinduration	5	15
torbogenförmige Darmstenose	3	16
Subileus	2	4
Ileus	1	2
anus praeternaturalis	-	2
Erysipel auf bestrahlten Hautfeldern	2	-
spontane Schenkelhalsfraktur	2	-
stumme Niere	-	1
Blasenscheidenfistel	-	1
Rectovaginalfistel	-	1
Vaginalulcus	-	1
Beckenvenenverschluß	-	1

Tabelle 8

TUMORBEDINGTE SPÄTSCHÄDEN

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Einflußstauung	4	5
stumme Niere	3	10
Subileus	2	-
Ileus	-	1
torbogenförmige Darmstenose	1	-
Blasenscheidenfistel	-	2



	mit Hormon	ohne Hormon
Cystitis	23,8%	22,5%
Proctitis	7,9%	15,4%
Parametriensklerose	8,6%	10,4%
Einflußstauung	8,6%	8,2%

Strahlenspätchäden (in %)

Tabelle 9

METASTASEN

	Hormonbehandelte Frauen		Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung	
	Zahl	%	Zahl	%
Insgesamt:	35	= 25,2	32	= 17,6
Collum I:	2	= 14,2	0	
Collum II:	7	= 14,0	7	= 11,8
Collum III:	25	= 34,7	22	= 26,5
Collum IV:	1	= 25,0	3	= 50,0

Tabelle 10

LOKALISATION DER METASTASEN

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung
	Zahl	Zahl
Knochen, Wirbelsäule	6	7
Lunge	7	4
Pleura	2	2
Leber	4	4
Gehirn	1	1
Niere	-	1
Abdomen	5	6
Becken	-	5
Lymphknoten	8	6
Darm	-	2
Vagina	-	2
Vulva	-	1
Ventrikelseptum	1	-
ohne nähere Angaben	8	7

7. DISKUSSION:

- 7.1 In der 1968 erschienenen Arbeit von F. Seidl wurde über den Lokalbefund, über Frühreaktionen und den Allgemeinzustand der Patientinnen nach Abschluß der Behandlung berichtet. Dabei ergibt sich ein etwas günstigeres Ergebnis in der Hormongruppe hinsichtlich des Allgemeinzustandes, des Körpergewichtes und dem Auftreten von Rezidiven. Diesen Erfolgen steht jedoch entgegen, daß es im Hormonkollektiv häufiger als in der Vergleichsgruppe zu einer Verschlechterung des Lokalbefundes, öfter zu Strahlenfrühreaktionen, vor allem im Sinne des Hauterythems und um 4% häufiger zu Todesfällen innerhalb eines Jahres kam.
- 7.2 Auch J. Ufer (16) berichtet über vorübergehende Besserungen unter Hormontherapie, z.B. Anhebung der Stimmungslage, Appetitsteigerung - verbunden mit Gewichtszunahme - und einer Linderung bzw. Beseitigung der Schmerzen. Diese positiven Erscheinungen halten seinen Beobachtungen nach jedoch nur einige Monate, in seltenen Fällen ein paar Jahre an.
- 7.3 Nach Ablauf von 5 Jahren ergeben sich in den beiden hier untersuchten Gruppen keine nennenswerten Abweichungen, was Rezidive, Metastasenhäufigkeit und Strahlenspätreaktionen anbelangt. Die Hormongruppe weist sogar etwas schlechtere Ergebnisse auf. So sind 2,5% mehr Frauen am Ca gestorben. Rezidive traten um 3% öfter auf und Metastasen sogar um knapp 8% häufiger als in der Vergleichsgruppe.

Von den strahlenbedingten Veränderungen stehen in beiden Gruppen an erster Stelle Blasenschäden, meist in Form einer hämorrhagischen Cystitis. Die relativ hohe Prozentzahl - 24% in der Hormon- und 23% in der Vergleichsgruppe - muß jedoch kritisch beurteilt werden, da nicht bekannt ist, bei wievielen Patientinnen bereits zu Behandlungsbeginn eine vorgeschädigte Blase vorhanden war. Außerdem spielt es eine Rolle, mit welcher Genauigkeit und Geübtheit der Therapeut die radioaktiven Substanzen verabreicht und somit die Strahlendosis in den Nachbarorganen möglichst niedrig gehalten hat.

- 7.4 Zusammenfassend läßt sich der Schluß ziehen, daß die Patientinnen sich subjektiv besser fühlten unter gleichzeitiger Hormon- und Strahlentherapie als bei alleiniger Bestrahlung. Die erhoffte gesteigerte Strahlensensibilität brachte die Hormontherapie jedoch nicht. Zwar wirken Östrogene und Gestagene auf gesundes Gewebe auflockernd und hyperämisierend. Dieser Effekt kann bei strahlengeschädigten Geweben zu einer beschleunigten Revitalisierung und Regeneration führen. Auf karzinomatös veränderte Strukturen scheinen die Hormone diese durchblutungsfördernde Wirkung, was einem größeren Sauerstoffangebot gleichkäme, nicht zu besitzen. Somit ist eine erhöhte Strahlensensibilität, die nach den neuesten Erkenntnissen von der Sauerstoffkonzentration des zu bestrahlenden Gewebes abhängt, für das Karzinom nicht gegeben.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen Mai 1964 und Mai 1965 befanden sich in der 1. Universitätsfrauenklinik München 325 an Collum - Carzinom erkrankte Frauen in stationärer Behandlung. 185 Patientinnen wurden einer alleinigen Bestrahlungstherapie unterzogen, 140 Frauen verabreichte man zusätzlich zur Bestrahlung das Hormonpräparat SH 812. Dieses Östrogen - Gestagen - Mischhormon führte zu einer besseren Vaskularisation und Durchsaftung des gesunden Uterusgewebes und ließ daher auf eine erhöhte Strahlensensibilität hoffen.

Ursprünglich erhielten noch weitere 45 ambulante Frauen das Hormongemisch SH 812. Wegen der ungenügenden Vergleichsbedingungen wurden sie von den späteren Statistiken ausgeklammert.

Nach fünf Jahren, in denen sich die Patientinnen zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der 1. Universitätsfrauenklinik einfanden, läßt sich folgendes aussagen:

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

	Hormonbehandelte Frauen	Vergleichskollektiv ohne Hormonbehandlung		
	Zahl	%	Zahl	%
<u>Überlebt</u>	54		59	
<u>gestorben</u>	46		40	
<u>am Ca gestorben</u>	27,3		24,7	
<u>Rezidive</u>	17,1		14,3	
Rezidive in Stadium I	1,4		0,5	
Stadium II	1,4		1,0	
Stadium III	13,6		6,0	
Stadium IV	0,7		0,5	
<u>ungenügende Rückbildung</u>	7,9		8,2	
Spätreaktionen:				
<u>Blase</u>	24		23	
<u>Darm</u>	8		15,4	
<u>Parametrien</u>	8,6		10,4	
<u>Einflußstauung</u>	8,6		8,2	
<u>Metastasen:</u>	25,2		17,6	

Diese Gegenüberstellung läßt keine großen Abweichungen in den beiden Gruppen erkennen. In der Vergleichsgruppe ohne Hormontherapie haben 5% mehr Frauen die 5-Jahre-Überlebensrate erreicht und um 3% weniger ist es zu Rezidiven gekommen als in der Hormongruppe. Betrachtet man lediglich Stadium III, in dem die meisten Frauen zur Behandlung kamen, so schneidet hinsichtlich der Rezidive die Gruppe ohne Hormon sogar um 7,6% besser ab. Um ebenfalls 7,6% traten im Hormonkollektiv häufiger als in der Vergleichsgruppe Metastasen auf.

Während sich bei beiden Gruppen die ungenügende Karzinomrückbildung in etwa die Waage hält, weist die Hormongruppe bezüglich der Strahlenspätreaktionen geringe Vorteile auf. Vor allem Darmläsionen sind in der Hormongruppe um 7,4% seltener als im Vergleichskollektiv zu beobachten.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß man feststellen, daß eine Unterstützung der Strahlentherapie durch zusätzliche Östrogen-Gestagen-Verabreichung nicht den erhofften Erfolg gebracht hat. Allein von den Zahlen her scheint die Hormongruppe sogar schlechter abgeschnitten zu haben. Von der statistischen Berechnung (T-Test) her ist jedoch kein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gegeben. Das Material reicht nicht einmal aus, um eine differenzierte Statistik aufzustellen, die von der Methode her in der Lage wäre, einen Unterschied zu ermitteln.

LITERATUR

1. Burger, H.:
Arch. Gynäk. 190,1 (1957)
2. Csapo, A.:
The electrophysiological manifestations of the progesterone effect on the uterus.
In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Section 48: Pharmacology of the Endocrine System and Related Drugs: Progestational Drugs and Antifertility Agents.
Pergamon Press, Oxford 1970.
3. Diczfalussy / Lauritzen:
Östrogene beim Menschen
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961.
4. Goldfeder, A. and G.E. Clarke:
The response of neoplasms to x -radiation in vivo at increased oxygen tension.
Fed. Proc. 18, 54 (1959).
5. Hambsch K. und H.-J. Klugmann:
Klinische Onkologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1971.
6. Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. II
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1966.
7. Huber, H. und S. Besserer:
Über Genitalkarzinom und Schwangerschaft
Z. Geburtshilfe 136 (1952), 259.
8. Jensen, E.V. und H.I. Jacobson:
Biological activities of steroids in relation to cancer, p. 129
New York, Academic press 1960.

9. Jungblut P.W., I. Hätzel, E. R. de Sombre und E.V. Jensen:
Über Hormon-"rezeptoren". Die Östrogenbindenden Prinzipien der Erfolgsorgane.
In: Wirkungsmechanismen der Hormone.
18. Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie, April 67. S.: 58 - 82
P. Karlson, Springer, Berlin 1967.
10. Kaiser, R., J. Ries:
Kombination von Pseudogravidität und Strahlenbehandlung bei Collum-carcinomen.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 28 (1968) 398.
11. Kistner, R.W., A. C. Gorbach, G. V. Smith:
Cervical cancer in pregnancy.
Review of the literature with presentation of 30 additional cases.
Obstet. Gynec. 9 (1957) 554.
12. Mayer, A.:
Steigert die Schwangerschaft die Bösartigkeit des Uteruskrebses?
Zbl. Gynäk. 45 (1921) 629.
13. Ries - Breitner:
Strahlenbehandlung in der Gynäkologie.
Urban u. Schwarzenberg, München und Berlin 1959.
14. Schwarz, G.:
Über Desensibilisierung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen.
Münch. med. Wschr. 56, 1217 - 1218 (1909).
15. Tausk, Marius:
Pharmakologie der Hormone
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 68

16. Ufer, Joachim:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1972
S. 151.
17. Wimböfer, H.
Behandlung des strahlenresistenten Karzinoms.
Arch.Gynäk. 183 (1953), 469.

Für die Überlassung des Themas, für das immerwährende Interesse und für die bereitwillige Hilfe möchte ich Herrn Professor Dr. J. Ries herzlich danken.

Dank schulde ich auch Frau Friedrich, die mir mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand.

Lebenslauf

Name: Gudrun Josepha Katharina Lahr
geboren: 11.11.47 in Ingolstadt
Eltern: Karlheinz und Olga Lahr, geb.Reinhardt

Schulbildung:

1954 - 58 Volksschule St. Josef in Ingolstadt
1958 - 67 Humanistisches Reuchlin-Gymnasium
in Ingolstadt
1967 Reifeprüfung.

Universitätsstudium:

1967 Im Winter Immatrikulation an der
Ludwig-Maximilian-Universität München
1969 Im Frühjahr Abschluß der naturwissen-
schaftlichen Vorprüfung
1970 Im Frühjahr Abschluß der ärztlichen
Vorprüfung
1973 Im Sommer Abschluß des medizinischen
Staatsexamens.

Medizinalassistentenzeit:

1974 Vom 1.2. bis 31.5.74 Chirurgie am
Klinikum rechts der Isar
1974/75 Vom 1.10.74 bis 28.2.75 Gynäkologie
an der 1. Universitätsfrauenklinik
in München.

